

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-89471

(P2001-89471A)

(43) 公開日 平成13年4月3日 (2001.4.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4704		A 6 1 K 31/4704	4 C 0 8 6
31/496		31/496	
31/506		31/506	
31/5375		31/5375	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-214857(P2000-214857)

(22) 出願日 平成12年7月14日 (2000.7.14)

(31) 優先権主張番号 特願平11-206924

(32) 優先日 平成11年7月21日 (1999.7.21)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72) 発明者 加藤 晋

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 藤澤 明隆

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所内

(74) 代理人 160180217

子 低アルキル基等であり は水素原子 ノ

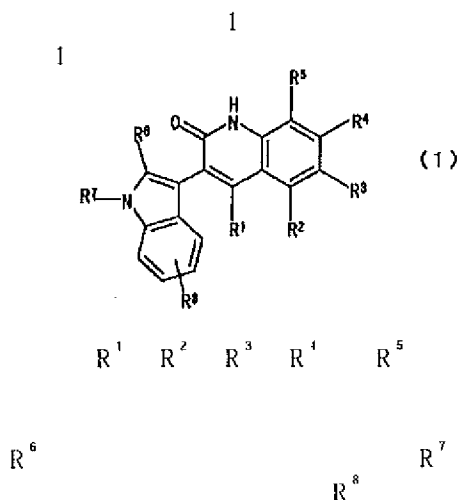
ケ 原子 低アルキル基 カルボキシル基

ノ基等である

【効果】本発明化合物は、及ぶの原を容 さいる
は レタ のリ 化 強 阻害する

(54) 【発明の名称】 カルボステリル化合物及びその医薬用途

(57)



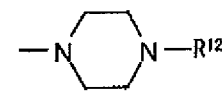
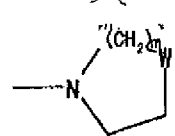
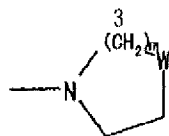
で は前語と同じである
合である！

は単に

は
子

式 中 は水素原子は低置アルキル基 若し
は と が、²⁰⁰¹⁻⁸⁹⁴⁷¹ 該する空素原子と 有にな
つて

五
才
化



又は

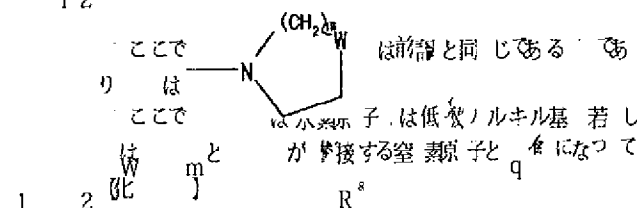
$$W R^{12} m$$

R^{24}
 $\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}$
 $\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}$
 $\begin{array}{c} O \\ R \end{array}$
 $\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}$
 $\begin{array}{c} N \\ R \end{array}$

ここで $\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}$ は前記と同じであるを形成しても、
 は水素原子、低置ノルキル基、低置ノルケル
 基、ハロゲン、 $\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}-NH-\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}$ ノルキル基、ノリル基
 該ノリル基のハロゲン原子、低置ノ
 ルキル基、低置ノルケル基で置換されても、ノノノ
 ル基、低置ノルキル基は、ノノ基で置換されて
 も、 $\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}$ ノリル基
 SO_2 $\begin{array}{c} CS \\ R \end{array}$

CH_3
 $\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^7 \end{array}$
 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^8 \end{array}$

ここで R^6 は水素原子、低分子ル基、ノル
 ニル基、低分子ル基、カルボ
 CH_3 ル基、該ル基のル基はハ
 原子、低分子ル基で置換されても、
 12 なる。



2

 \mathbb{R}^2
$$2 \quad R^1 \quad R^2 \quad R^3 \quad R^8$$

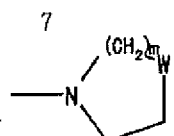
1

 3 R^5

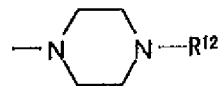
2

$$\begin{array}{ccccccc} & & 4 & R^4 & & & \\ O & B & R^{13} & & & & \\ & B & & R^{13} & & & 1 \\ & 3 & & & & & \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccccc} & & 5 & R^4 & & & \\ NR^{25} & & D & R^{22} & & & \\ & R^{21} & & R^{22} & D & & 1 \end{array}$$

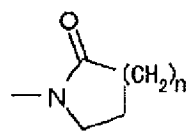
3

$$\begin{array}{c} \text{CO} \quad \text{CO} \quad \text{NR}^{20} \quad \text{R}^{20} \quad \text{R}^{20} \quad \text{R}^{13} \quad \text{B} \\ \text{W} \quad \text{m} \end{array}$$


又は

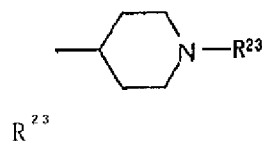

$$\begin{array}{ccc} \text{CS} & & \text{CS} \quad \text{NR}^{20} \\ & & \text{SO}_2 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccc} \text{NR}^{21} & & \text{D} \text{ R}^{22} \\ & \text{R}^{21} & \\ \text{R}^{21} & & \text{D} \text{ R}^{22} \end{array}$$

8


$$R^{22} \quad n$$

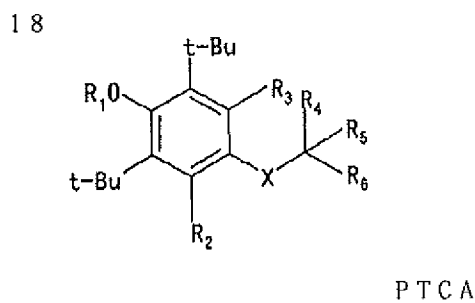
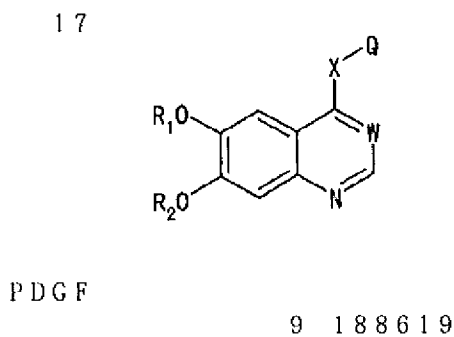
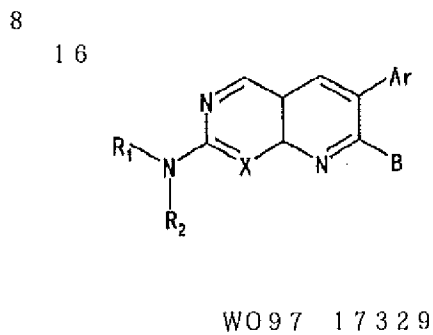
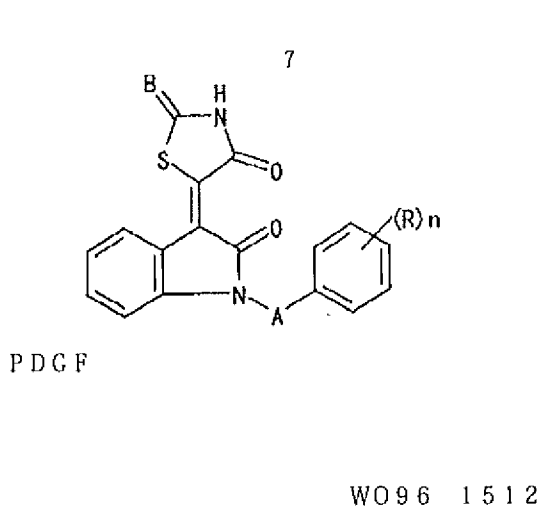
1 2

9

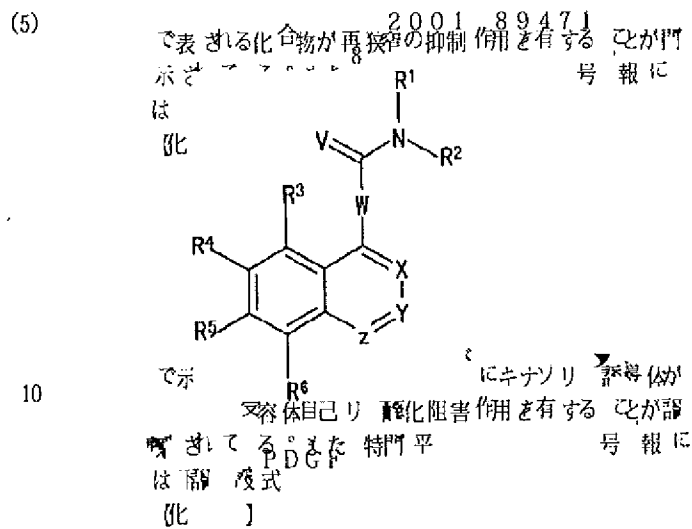

$$\begin{array}{ccccccc}
 \text{Alk} & \text{R}^{15} & & & & & \\
 & \text{Alk} & \text{R}^{15} & & & & \\
 \text{D} & \text{CO} & \text{COO} & & \text{CO} & \text{NR}^{21} & \\
 & \text{R}^{24} & & & & & \\
 \text{R}^{21} & \text{R}^{22} & & & & & \\
 \text{LO} & & & & & &
 \end{array}$$

50

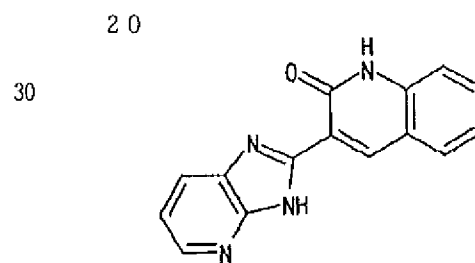
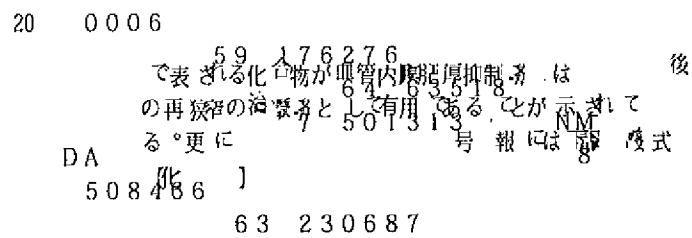
30



19



PDGF



40

PDGF

PD

GF

0007

PDGF

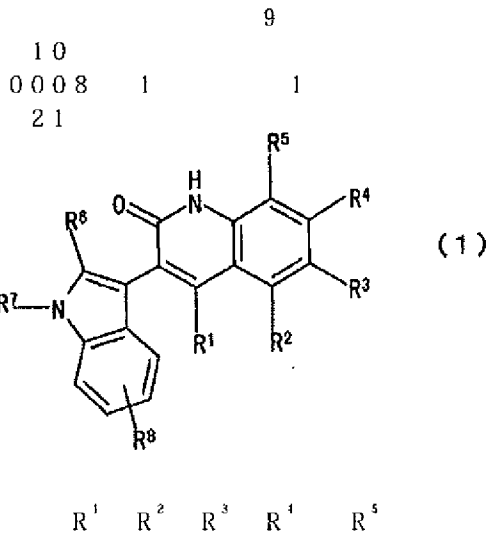
1

PDGF

が門
格
る。
身
の
育
た
職
作
が
【
課
み
だ
基
合
物
標

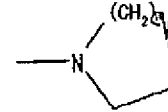
ノルキル基、~~カルボ~~基で置換された低級ノルキル基、ト
基、

(式中 10 は水素原子 低級ノルキル基 ノリ ル基
は 2001 89471

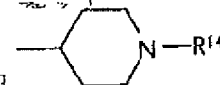


ここで 10 はノリ ル基 ノノ基 低級ノル
キルノノ基 低級ノルキルノノ基 カルボキ
基は低級ノルキルノノ基 カルボキル基であり ノ
ルカイルはノルカイルである あり は
は 2001 89471
1 2 は低級ノルキル基 若し は と が接する窒
素原子と 合 になつて
23 化)

10

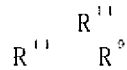
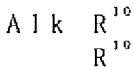
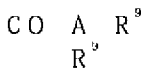


ここで 10 は あり は 乃至の整数あり は水素原子 低級ノルキル
基 ノリ ル基はノルキル基である を形成しても
24 8.



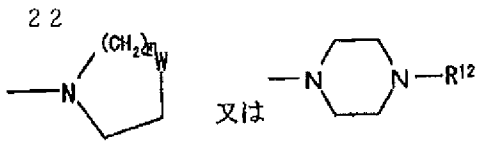
(式中 低級ノルキル基 低級ノル
R¹⁴

20

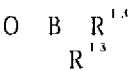
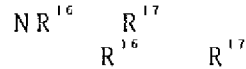


Alk R¹⁵ ここで 乃至の整数あり 及び
Alk と同じである を形成しても 低級ノル
キルカルボキル基 ノリ ルカルボキル基 カルボキ
ル基 低級ノルキルカルボキル基

原子
する

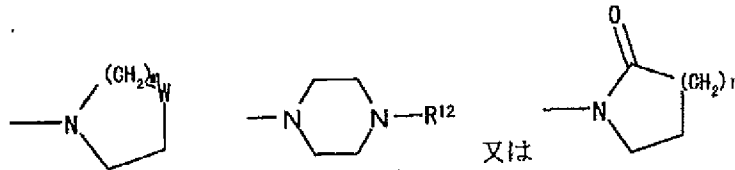


30

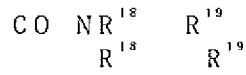


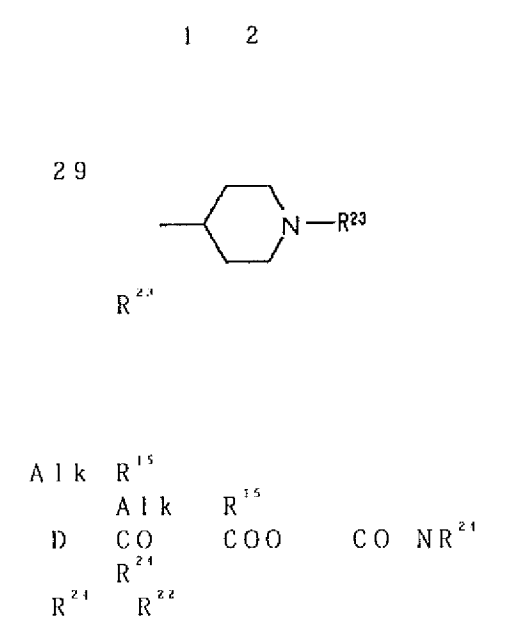
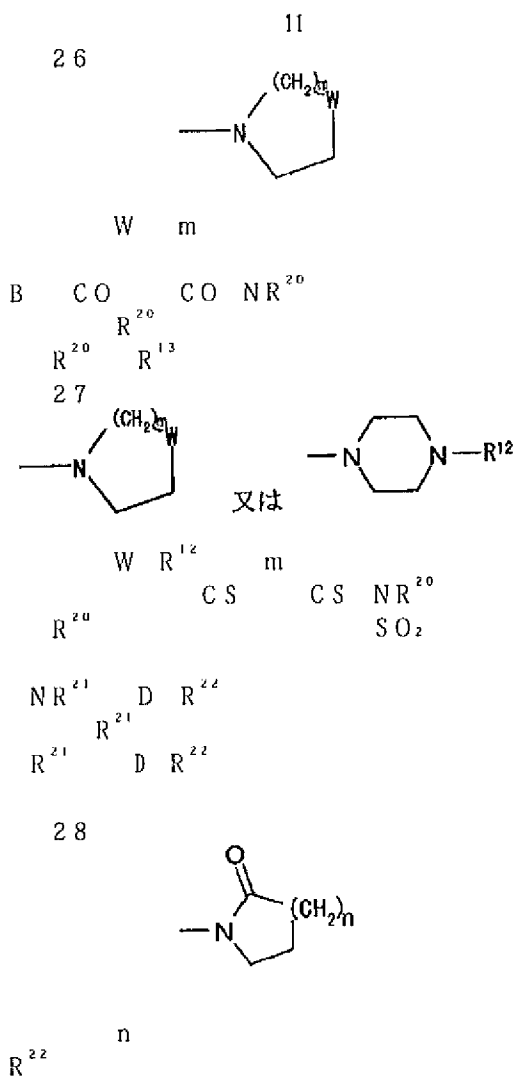
40

25



m





成しても、
で は前記と同じである
合である、

ここに
は単
基
は
子
式
オキ
化

(7)

は 式
は 中
は 水素原子 低架ノルキル基 若し
が 接する窒素原子と 合にな

30

又は

W R¹² m

R²⁴ CS O CS N

ここで は前記と同じである 形成しても、
は水素原子 低架ノルキル基 低架ノルケル
基 ハノニ C NH ク ノルキル基 ノリ ル基
該ノリ ノ の ハケ 原子 低架ノル
キル基 低架ノルケル基 で置換 されても、 ノノル
キル基 低架ノルキ基 は ノノ基 で置換 されて
も、 SO₂ ノリ ル基

10

31

SO₂ R²⁶ R²⁶

6

ここで は水素原子 低架ノルキル基 ノラル
キル基 低架ノルケル基 ノラル基 はノリ ルスル
ホ ル基 該ノリ ルスルホ ル基のノリ ルは ハ
ケ 原子 は低架ノルキル基 で置換 されても、 であ
る は

20

32

ここで は前記と同じである であ
り は

ここで は水素原子 低架ノルキル基 若し
が 接する窒素原子と 合になつて

1 2

30

0009 2 R¹ R² R³ R⁸

1

0010 3 R⁵

40

2

0011 4 R⁴

O B R¹⁴

B R¹³ 1

3

0012 5 R⁴

NR²¹ D R²²

R²¹ R²² D 1

50

3

(8)

10

1

0

10

1

1

 \mathbb{R}^1

50

0.4

は ベル基 は ニル基である。
 は で好ましは ベル
 基である。
 (9) 【 】 低級アルキル基とは ノ
 チル基 プヒ オル基 2 (1) 8 9 4 1 イル基
 等である。好しは 16 基 プヒ オル基等
 あり 特に好しは 3 基である。
 1 【 】 フリ ル基 とは ベン
 4 ル基 は ナ イル基等 好ましは ベン
 1 基である。
 4 【 】 フリ ル基 とは ニル
 2 スルホ ル基 は ナ スルホ ル基等 好まし
 5 は ニル スルホ ル基 である。
 4 【 】 低級アルキル基 とは チ
 2 ル スルホ ル基 ニル スルホ ル基 4 ビル スルホ
 10 ル基 チル スルホ ル基 の ノルキル 炭素数
 3 個の ノルキル スルホ ル基 を表す 好しは
 3 チル スルホ ル基 は ニル スルホ ル基 である。
 3 【 】 ク ノルキル基 とは 炭素数 乃至
 3 個の ク ノルキル基 を意味し 具体的には ク プ
 1 6 ビル基 ク チル基 ク ベル基 ク ヘ
 R¹² ル基 ク クチル基 である。好ましは 炭素数 乃
 4 至 個の ク ノルキル基 あり 具体的には ク ベ
 3 ル基 ク ベル基 ク チル基 ク ベ
 R¹² ル基 ク プチル基 である。特に好しは ク
 20 ベル基 である。
 22 【 】 ベン フリル基 とは 炭素を形成する
 2 原子とし 炭素原子以外 原子 炭素原子 硫黄原
 0036 子から遠はれる 乃至 個の 炭素原子を含む 乃至 員
 の芳香族複素 基は これらの複素 基と ベン 基が 結合
 した 複素 基を意味し 具体的には チ ニ
 0032 イル基 チオ ニ イル基 ラ イル
 基 ラ イル基 ビル基 イル基 ビ
 tert
 30
 1
 4
 0034 3 8
 1
 5
 7 40
 1
 0035
 1 3 5 6
 3 3 2
 3 1 50

0028

0029

R¹¹ R¹⁶ R¹⁷

0030

0031

0032

0033

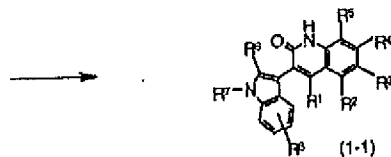
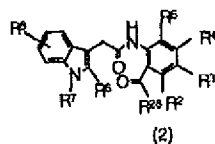
0034

0035

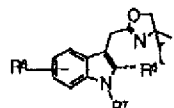
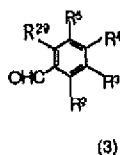
33

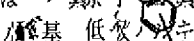
製法1-1

19

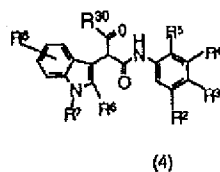


製法1—2

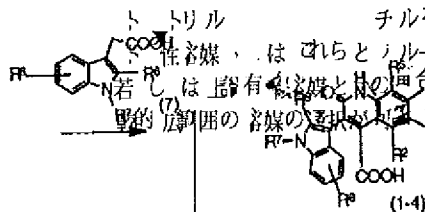


(6)  式は前項と同じであり、
原子は低置アルキル基、低置アルキル基であり、
はツブキル基、低置アルキル基であり、
子、低置アルキル基、低置アルキル基、
る、
(1,2)

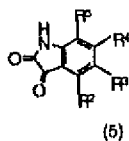
製法1-3



【製法】
カルボスリル化合物は化合物を
タノルユタノルイン、ピルナルル
タノル等のニル系媒中、量のナト
リウ、トネ、アトネ、ドカリウ
等のノルキド存在下加
熱処理することにより製造される。用る媒はノル
ル系媒に限定されるものはない。テトラド
ラ、オキサ、ベ、トルエ、ノ
トリル、チルホルム等の非
性媒、はこれとノルル系媒の混合系、
若しは含有媒との混合系、或は厚等比
量的に調剤の媒の使用である。また用る媒



製法1-4


$$\begin{array}{ccccccccc} & & & & R^1 & R^2 & R^3 & R^4 & R^5 \\ R^6 & R^7 & & R^8 & & & & R^{29} & \\ & & & & & & & & R \\ 29 & & & & & & R^{30} & & \end{array}$$

0050 1 1 2 50
 1 1 t e 40

r t

t e r t

$$\begin{array}{cc} 1 & 4 \\ & N \quad N \end{array}$$

0 0 5 1 | 1 2
 | 1 2 J.Heterocy
clic Chem.,1976,13,61.

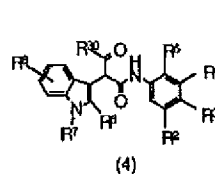
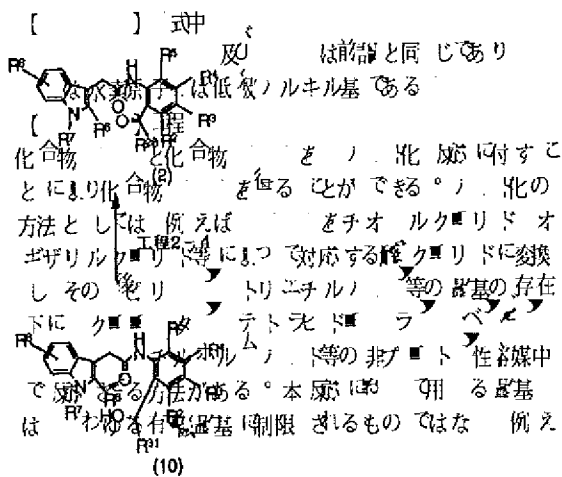
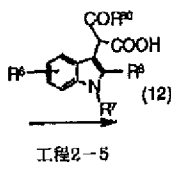
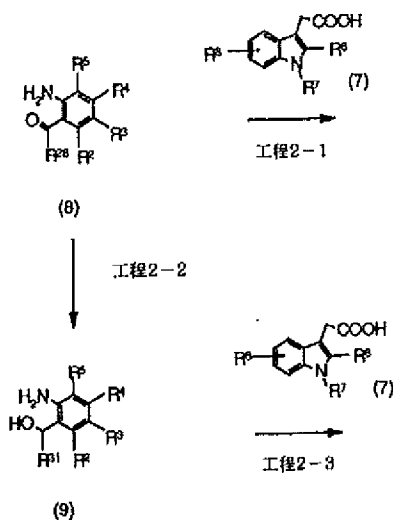
3

6

$$\begin{array}{ccccccc} & & & & & & 21 \\ & & & & & 6 & \\ & & & & 7 & 2 & \\ & & & & & & 2 \\ 0052 & & & 1 & 3 & & \\ & & & & & 1 & 3 & 4 \end{array}$$

J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 281.

p

$$\begin{array}{ccccccc}
 & 0 & 0 & 5 & 4 & & 2 \\
 10 & & 1 & 1 & & & 2 & & 1 & 3 \\
 & & & & 4 & & & & & \\
 & 0 & 0 & 5 & 5 & & & & & \\
 & 3 & 4 & & & & & & &
 \end{array}$$

$$\begin{array}{cccccccc} & 0 & 0 & 5 & 6 & & & \\ R^7 & & R^8 & & & R^2 & R^3 & R^4 & R^5 & R^6 \\ 31 & & & R^{28} & & R^{30} & & & & R \end{array}$$
$$\begin{array}{r} 0057 \\ 8 \end{array} \quad \begin{array}{r} 21 \\ 7 \\ 2 \\ 7 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccc} & & 1 & & \\ 1 & & 3 & & 3 \end{array}$$

N N

$$\begin{array}{r} 0058 \quad 22 \\ 8 \end{array}$$

9

る。このノ化反応を行う場合、もう一つの反応部位であるヒドロキシル基を、例えばトリチルリル基、ノキル基等により事前保護し、ノ化反応を行った後に、適切な条件で脱保護すると良好な結果が得られることが、これらの保護基を導入する試薬としては、クマトリチルラ、ノキルクマリなどが挙げられる。また、脱保護を行う際に使用する試薬としては、テトラチル、モウロオリ等が挙げられる。

【工程】
化合物は化合物を適切な条件で処理する。

23

(13)

tert

N N

10

0059 2 3
9 7 2 1
10

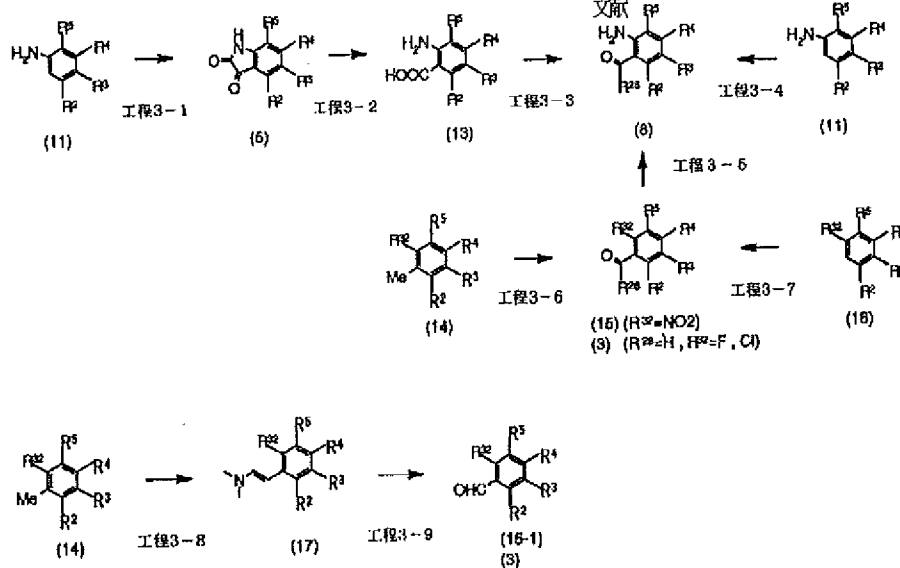
0061 2 5
4 11 12
2 1

20

0062 3
3 1 2 3
1 4 8 2 3
0063 3 5
【式】
は前記と同じであり、
は置換原子を表す。
【工程】
イサチ化合物はノリ化合物から

方法
とが
【合
場
合

0060 2 4
2 10



0064 R^2, R^3, R^4, R^5, R
28 R^{32} 2,1344. Tetrahedron, 1994, 50, 2793.

0065 3 1
5 11

0066 3 2
13

Org. Synth. 1, 327, 1941 J. Org. Chem., 1977, 4 50

5

25
tert

0067 3 3
R²⁸

13

p

0068 3 4
R²⁸
11 R²⁸ -COCl

R²⁸ -COCl

0069 3 5
8 15

tert

50 100
15

0070 3 6
3 R²⁸
5 14 IV

V

(14)

8

10

4

8

20

11

30

40

1

【工程】
が低アルキル基である化合物は化合物
とを反応させることにより
得ることができる。反応条件として選ばれる溶媒はク
ロロベンゼン、トランス-1,2-ジクロロエタン、クロ
ロホルム、四氯化炭素等が挙げられるが、溶媒でも良好
な結果を得る場合がある。試料としては、四化ノル
ウ、四化亜鉛、四化チタが挙げられる。また、本
反応を行うにあたり、必要に応じて化合物のノ
ノ基をトリルオ、ノ、チル等、通常用いるノノ保
護基により保護した後、と反応さ
せ、その後脱保護した方が良好な結果を得る場合
がある。

tert
【工程】
化合物は化合物を相当な還元剤で還元す
ることにより得ることができる。具体的な還元剤として
は、鉄、亜鉛、スズ、四化スズ等の金属、金属が挙
げられ、タノル、ニタノル、インブ、ヒルノル
ル、タノル等のノルル系溶媒中
で、溶媒の存在下若しは非存在下に、は、
溶媒等の存在下で反応を行う。反応温度は特に
限定されないが、乃至ある場合
がある。また、化合物の濃度が低い場合に
は、補助の目的で、量のテトラヒドロフラン、
オキサ
ン等のエーテル系溶媒を添加すると好まし、結果が得ら
れる場合もある。

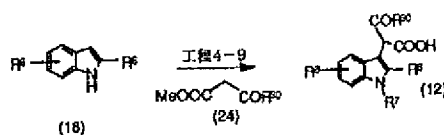
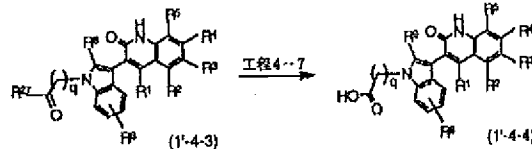
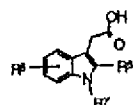
【工程】
化合物は、R²⁸が水素原子である化合物
は、化合物を、
ウ、
得ることができる。溶媒としては、
R²⁸、
R²⁸を用いる場合は、
溶媒等の存在下で、


0072 3 8
14 N N
N N
17
0073 3 9
17

15 1 3

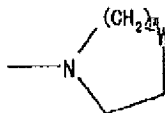
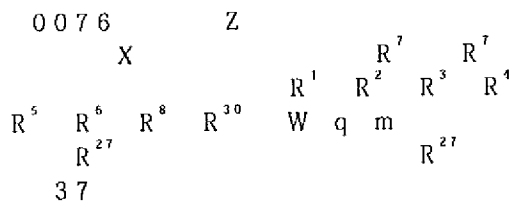
0074 4
4 1 2
7 2 12

0075
36



ここで、又 は前記と同じである。ある
【工程】
化合物は、それ自体市販であったり、知である
場合がある。が、他化合物は、を用いる文献
工程4-8
調製の方法を用いる。は、これに準拠した方法に
により製造することができ、原料として用いる化合物
も、それ自体市販である場合がある。が、
ハ、ケ、ある化合物は、文献
調製の方法に従って、これに準拠した
方法により調製することができる。

【工程】
が低分子アルキル基の場合、化合物にテトラ
オキシソンのエテル系を媒、



W m
0077 4 1
19

ynth., V, 654, 1973. Tetrahedron Lett., 1994, 35,
3013.

18
57, 2495.

J. Org. Chem., 1992,

$$R' = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 7 & 8 & 4 & 2 \end{pmatrix}$$

19

50

3 3

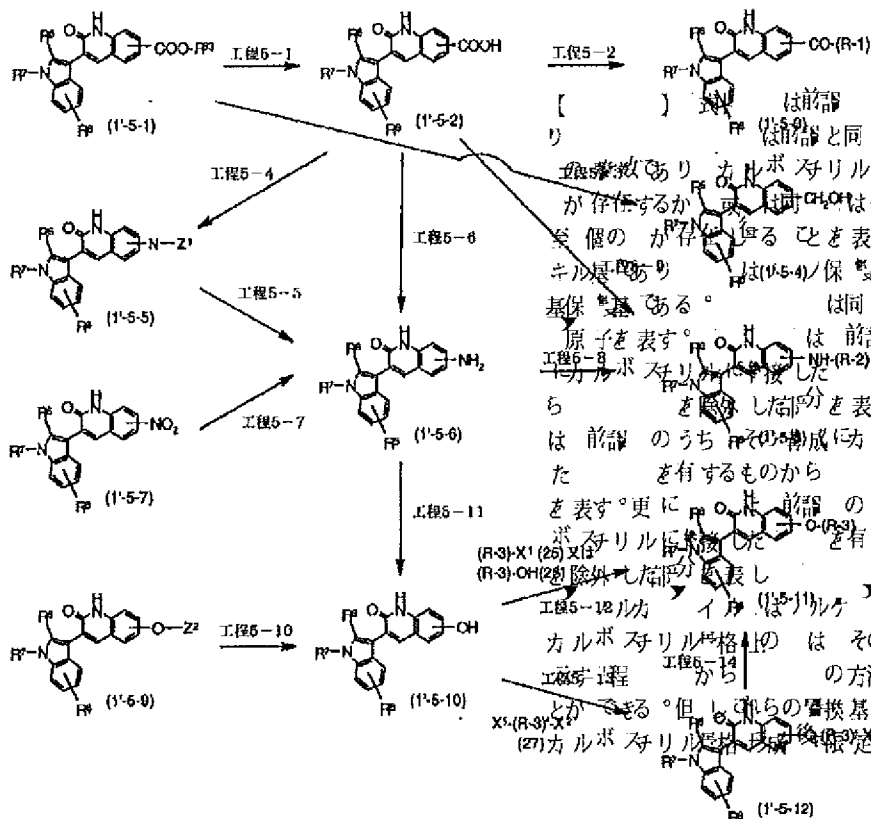
$$\begin{array}{ccccccc} & 0 & 0 & 7 & 9 & & 4 & 3 \\ R^7 & & & & & & & & 1 & 9 \\ & & 2 & 0 & & & & & 4 & 4 \\ R' & & & & & & 2 & 2 & & \\ & & & & & & & & 2 & 0 \end{array}$$

又は前述の通りである場合には、
の方法を用いた場合に良好な結果が得られる場合がある。

が臭素原子、は臭素原子である化合物

J. Chem. Soc., Chem. Comm

n., 1979, 50.



【 2 】 前語 乃至 同じである。
 リ (U.S.9) は前語と同じである。は乃至
 前語であり、カルボスリル位乃至位に個の
 が存在するか、CH2OHはそれぞれ異なつて
 各個のが存在することを表す。は低架ノル
 ネル基であり (U.S.4) ノ保基であり は水基
 基保基である。は同 異なつてハケ
 原子を表す。は前語のうち その替成
 エ工5-8 カルボスリルに接した を有するものか
 ら を除外した部分を表す。同様に
 は 前語のうち その替成にカルボスリルに接し
 た を有するものから を除外した部分
 を表す。更に 前語のうち その替成にカル
 ボスリルに接した を有するものから
 (25) xは (26) 除外した部分を表し はペトリ
 エ工5-12ルカ イル (はナリレ イルを表す
 カルボスリル格上の は その重直により 以下に
 エ工5-14 から の方法を用て変換するこ
 とができる。但し、これらの置換基 は置換の変換は
 のカルボスリルに接した部分を除くものである。はな



2 2 33

0091 5 4
1 5 5 Z¹

1 5 2 Helv. Ch
im. Acta., 1982, 65, 1837; Synthesis, 1974, 290. 10

0092 5 5
1 5 5
1 5 6
Z¹
4 5
1 5 6

0093 5 6
1 5 6 Synthesis, 1985, 2
20.; J. Org. Chem., 1962, 27, 3965.; Org. Reaction
s, 1946, 3, 307.

1 5 2

0094 5 7
1 5 6 1 5 7
3 5

30

5 6

2 1

0097 3 1 5 8 NH
R 2
5 8
1 5 8 NH R 2
1 5

40

3 4

0095 5 8 5 9
1 1 5 8 R 2

5

8

1 5 8 R 2

1 5

6

50

る。例えば が ベー ルオキ カルボ ル基 である
場合には 工程 1000 の加水分解を行うこ
とにより 化合物 を得ることができ
る。

(18) [工程 2001 89471
化合物 34 は 文献

等 工程の方法 は 既に 記載 した方
法により 中 介体 である イソ ノネ 化合物 を加水
分解することにより 化合物 p から直接
製造することができる。

[工程

化合物 は 化合物 を
工程 1000 の方法により還元するか は 単当 量
触媒の存在下 水素雰囲気下にて 接触還元 反応 行
うことにより製造することができる。接触還元を行う場
合の触媒としては パラ ウム 炭素 パラ ウム 等
等が挙げられる。触媒としては チルボル
ム 等の極性非プロトン性触媒、エタノール イソブ
チルアルコール等のアルコール系触媒、テトラヒ
ドロオキサ等のエーテル系触媒、酢酸エチル
酢酸チル等のエステル系触媒、酢酸等の酸性触媒、若
しはこれらの混合系触媒を用いることができる。反応
は室温乃至 50℃ 下 常圧乃至 10 気圧で行うことが
できるが 乃至 気圧下で行った場合に良好な結果が得
られることがある。

1 5

6 [工程 工程 1 5
化合物 中 が低分子ル
キル基 はノラルキル基である化合物の合成 工程

化合物 中 が低分子ルキル
基 はノラルキル基である化合物は 化合物 ベン
と 対応するカルボニル化合物とを R² ベン
R² と エー 等の ベン 系触媒、 はテトラ
1 5 8 NH R 2
1

5 6

2 1

0097 3 1 5 8 NH
R 2
5 8
1 5 8 NH R 2
1 5

6

40

0098 4 1 5 8 NH
R 2
5 8 5

9

1 5 8 NH R 2

4 ① 4 ③

0099 4 ① 1 5 6

35 0

2

0100 4 ② 1 5 6

N

0101 4 ③ 1 5 2

5 4

0102 5 1 5 8 NH 20

R 2

5 8 5 9

1 5 8 NH R 2

5 ① 5 ⑤

0103 5 ① 1 5 6

2 1

0104 5 ② 1 5 6

4 ②

4 ②

0105 5 ③ 1 5 6

0106 5 ④ 1 5 2

5 4

(19)

10

30

40

0

3

50

【 化合物 を用
工程 は、この文献に従って、これに準拠した方
法を用いて、目的化合物を得ることができる。

【 化合物 中
と がウレ グラ を形成する化合物は、以
する化合物の合成工程 36
化合物 中 と がウ
レ グラ を形成する化合物は、以
の 5 ⑤ 1の方法により製造することがで
5 ① ③
【 化合物 と各重方
ルバ クリド チオカルバ クリ 溶媒
を用いて工程 36の クリ の場合と同様の
方法により、目的物であるウレ化合物、チオウレ化
合物を得ることができる。

【 化合物 を用
工程の方法によりカルバ クリド チ
オカルバ クリ 溶媒を調製後、対応するノ
化合物を冷却乃至凝縮下に反応させることによ
り、目的物であるウレ化合物、チオウレ化合物を得
ることができる。の場合にも、工程の有効基
基が存在した場合には、良好な結果が得られる場合があ
る。

【 化合物 にテトラ
ヒドロ ラ オキサ等のニ、テル系溶媒中、ベ
トルニ ニ レ等の ベ系溶媒中、酢酸
ニル 酢酸 チル等のニ、ステル系溶媒中、クホル
四酸化炭素等のハ、グ系溶媒中、相当量の対応す
るイソ ノネ トイソチオ ノネ 化合物を、容
乃至凝縮下に反応させることにより、目的物である
ウレ化合物、チオウレ化合物を得ることができる。

【 1 化合物 を用
工程 は、この文献に従って、これに準拠した方
法を用いて、イソ ノネ 溶媒を調製し、これに對

に従
合す
化合物
ボ
に
ル
オ

4

g 1
 1 H NMR DMSO d₆ 300MHz δ 0.118 1.2 1.13
 ppm 2.48 3H s 7.07 7.23 1 1.2 1.13
 3H m 7.29 1H d J 7.1H 1
 z 7.46 7.54 1H m 7.68 1 0.119
 H d J 7.6Hz 7.99 8.08 1 1
 H m 8.30 1H s 8.31 1H

表-1

実施例	R ¹	R ⁴	R ⁵
1	H	H	Me
1-2	H	H	H
1-3	H	H	CF ₃
1-4	H	H	OH
1-5	H	H	OMe
1-6	H	H	OEt
1-7	H	H	OPr ⁱ
1-8	H	H	Cl
1-9	Me	H	B ⁺
1-10	H	OMe	H
1-11	H	OH	H
1-12	H	Cl	H
1-13	OMe	OMe	H

0.120 2 1 1
 3 1H 3 7 1 600ml
 H 2 37g
 a 3 4 4 4 5
 2 1H
 1H 3) 10g
 400ml 2 2 40
 10 2g 170 6 1
 (5 0.122 c 3 1H 3
 0.1) 5 2g 7 1H 2
 0.121 b 2 4 2 a 3 4 4
 2 4 10g N N H 1g 1 2 1
 100ml N N 1ml 2 b 2
 20 8 4 813mg
 g 120 50 42mg 5

の チルボルヘン ド
 液に %パラウ炭素を 加え
 水素雰囲気下で攪拌した。反応液をライソ
 液を減圧で蒸留した。残渣にクホルムを加え、
 れた結晶を採取し、クホルムで洗浄し、
 化合物 42 表 照

(22)

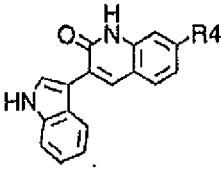
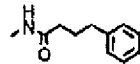
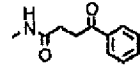
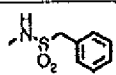


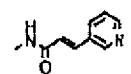
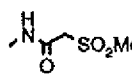
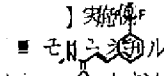
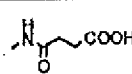
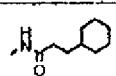

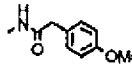
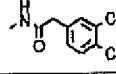



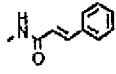

41
 ml
 180 6 220 5
 ()
 400mg 2
¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 7.16 7.30 2H m 7.47
 7.60 1H m 8.00 1H d J
 8.7Hz 8.09 8.25 3H m
 8.49 2H s 11.67 1H s 1 10
 2.30 1H s
 0.123 3
 7 3 1H 3) 1 1)
 H 2
 2 3 1H 3
 7 1H- 2 8 0
 g N N 550ml
 10 2 4g

7 2g 2
¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 5.71 2H s 6.31 6.55
 2H m 7.00 7.25 2H m
 7.32 7.57 2H m 7.93 1H
 d J 7.9Hz 8.05 1H s 8 1

0 1H s 11 24 1H s 11 44
 1H s
 0.124 4
 N 3 1H 3 2
 1 2 7
 3 7 3 1H
 3 1H 2 50m
 g 1ml
 52mg
 (1
 35mg 2

¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 4.54 2H s 6.95 7.04
 1H m 7.08 7.24 2H m
 7.25 7.43 6H m 7.45 7.52
 1H m 7.77 1H d J 8.6H
 20 z 7.98 8.07 1H m 8.21
 8.30 2H m 10.18 1H s 1
 1.40 1H s 11.84 1H s
 0.125 4 2 4 22
 4 4 2 4 22
 2
 0.126
 2

表-2

			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
2	NO ₂	4-11	
3	NH ₂	4-12	
4		4-13	
4-2		4-14	
4-3		4-15	<p>【実施例】  イル]カルバ イル]カルバ イル]カルバ イル]カルバ イル]カルバ</p>
4-4		4-16	
4-5		4-17	
4-6		4-18	
4-7		4-19	
4-8		4-20	
4-9		4-21	
4-10		4-22	

え
炭
た
ウ
後
■

イ
ド
ル
ヒ
ド
キ
ノ
リ

イ
ド
オ

液にトリホス
時攪拌した。次で
を加

0127 5

50 12

4 3 1H 3
2 1 2 7

3 7 3 1H
3) 1H 2 10g
600ml

5 4g

4

12 7ml

11 2g

H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
50 ppm 2 96 2H t J 6 6Hz

4 33 2H t J 6 7Hz 7 08	H s	
7 23 3H m 7 30 2H d J 8	0128	5 2 5 61
4Hz 7 43 7 57 3H m 7 64	5	5 2 5 61
7 73 2H m 7 96 8 05 1H		3 4
m 8 18 8 27 2H m 9 91 1	0129	
H s 11 37 1H s 11 82 1	3	

表-3

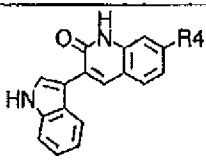
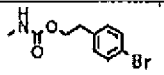
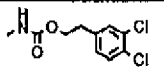
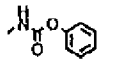
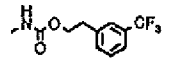
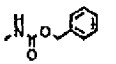
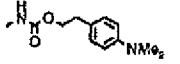
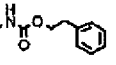
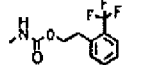
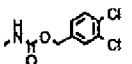
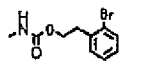
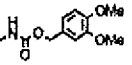
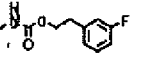
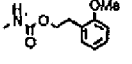
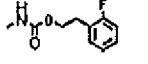
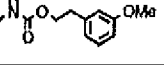
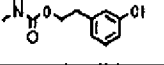
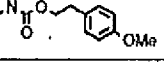
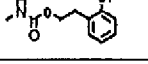
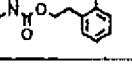
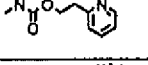
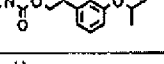
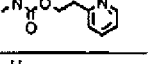
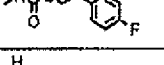

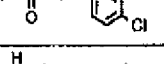
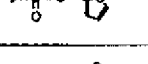
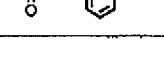
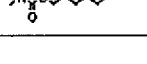
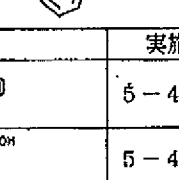
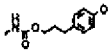
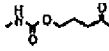
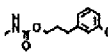
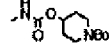
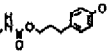
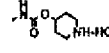
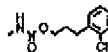
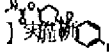
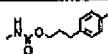
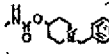
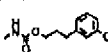
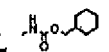
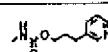
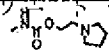
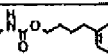
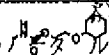
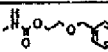
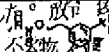
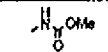
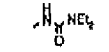
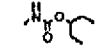
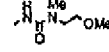
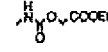
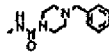
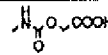
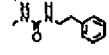
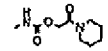
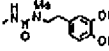
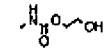


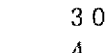

			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
5		5-15	
5-2		5-16	
5-3		5-17	
5-4		5-18	
5-5		5-19	
5-6		5-20	
5-7		5-21	
5-8		5-22	
5-9		5-23	
5-10		5-24	
5-11		5-25	
5-12		5-26	
5-13		5-27	
5-14		5-28	

表-4

<div style="text-align: center;">  </div>			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
5-29		5-46	
5-30		5-47	
5-31		5-48	
5-32		5-49	
5-33		5-50	
5-34		5-51	
5-35		5-52	
5-36		5-53	
5-37		5-54	
5-38		5-55	
5-39		5-56	
5-40		5-57	
5-41		5-58	
5-42		5-59	
5-43		5-60	
5-44		5-61	
5-45		—	—

0 1 3 1 6 40 3 0 1 g
3 1 H 3 2 0 1 3 2 b 4 3
1 2 7
6 a 4 2
4 2 3 3 3 3 0 1
4 3 g 3 0 0 m l
2 8 9 g N N 7 7 2 g 3 0 0 m l
1 5 0 m l N N
2 5 m l 1 4 0

49

26 6g

0133 c 4

6 b 4

26 6g

0ml 200ml

0 8ml

7 3) (32 0g

0134 d 4

2 1H 3

1H 3

8 3g

85ml

4 6ml N N

1

6 c 4

3 10 1g

150ml 7 5

1 0g 4

150ml

16 6ml

1

8 0g

0135 e 4

1H 3

6 d 4

3 2 1H 3

8 0g

50ml 2N 20ml

1

4 5g

0136 f 3 1H 3

2 1 2 7

ノ] ベンユ ト

イル 首 絞

ク■ タ 感 液 に オ ギ ザ リ ル ク ■ リ ド

チ ル ホ ル ム ノ ド

(26) 時 を 加 え 時 間 押 し 機 ク ■ リ ド 液 を 調 製

した。実験例 の で ら れ た チ ル トキ

6 チ ル トキ 50 ベンユ ト の

2 タノル 3 液 に % パ ラ ウ 炭 素

1 炭 媒 を 加 え 水 素 気 下 時 間 押 し 機

液 を 減 圧 蒸 留 し 残 留 液 を 減 圧 蒸 留 し た。残 留 液 を

ク ■ タ 液 に 加 え 先 に 調 製 し た ク ■ リ ド

液 を 加 え 下 した。室 下 時 間 押 し 機 液 を 飽 和 炭

5 水 素 ナ トリ ウ ム 水 液 300MHz ヒ ト ミ ノ リ

1 H NMR DMSO-d₆ 300MHz ヒ ト ミ ノ リ

ppm カ ル ホ キ 25 2H m 7 50

10 2H m 7 50 1H d J 6 9Hz 7 71 1H d

z 7 73 1H d J 8 1Hz 7 87 8 00 2H m

1 8 製 し 表 示 化 物 8 07 2H m 8 34

1 H m (8 41 2H m 11 55 1H s 1

s 12 11 1H s 13 08 1H s

0137 3 7 3 7 イ ド ル

3 1H 3 7 イ ド ル

1 2 ル ノ] ベンユ ト 1H の テ ト ラ ド

6 ラ 2 液 に 加 え 室 下 時 間 押 し 機 液 を 飽 和 炭

3 加 え 有 機 溶 剤 と 水 と を 加 え 有 機 溶 剤 と 水 と を 加 え

7 ml 加 え 有 機 溶 剤 と 水 と を 加 え 有 機 溶 剤 と 水 と を 加 え

水 素 ナ トリ ウ ム 水 液 水 飽 和 炭 素 水 液 水 飽 和 炭 素

トリウム 乾燥 した。残 留 液 を 減 圧 蒸 留 し 残 留 液 を

減 圧 蒸 留 し 残 留 液 を 減 圧 蒸 留 し 残 留 液 を 減 圧 蒸 留 し

pH 1 合 物 を 減 圧 蒸 留 し 残 留 液 を 減 圧 蒸 留 し 残 留 液 を

5 [] チ ル 1 1g イ ド ル

1 H NMR DMSO-d₆ 300MHz ヒ ト ミ ノ リ

ppm カ ル ホ キ 25 2H m 7 50

30 1H d J 6 9Hz 7 71 1H d

J 8 1Hz 7 87 8 00 2H m

8 11 1H d J 6 9Hz 8 34

8 45 2H m 11 55 1H s 1

2 09 1H s 13 08 1H s

0138 8

3 1H 3 2 N

1 2 7

7 3 1H 3

2 1 2 7

40 40mg N N

2ml 0 02ml

1 0 02

g 1 3 3

0 03g

33mg 5

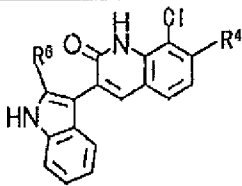
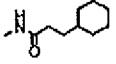

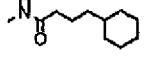
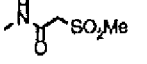
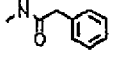
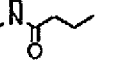
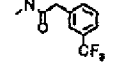
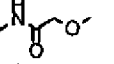
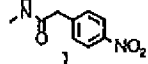
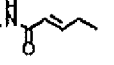
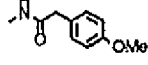
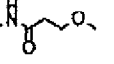
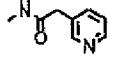
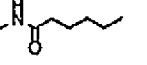
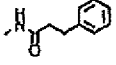
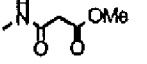
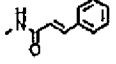

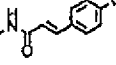
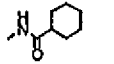
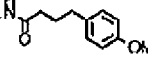
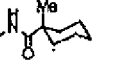
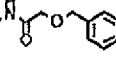
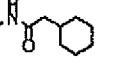
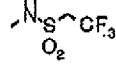
表-5

イ ド ル
ク イ
オ イ
ド
オ
ド
液
を
王 海 し 残 査 に テ
不 物 別
ケ ル カ ラ ク ト

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, δ): 7.1 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.6 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.1 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.8 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.7 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.5 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.4 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.2 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.1 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.9 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.8 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.6 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.5 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.3 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.2 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.0 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.9 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.7 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.6 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.4 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.3 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.1 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.0 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.8 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.7 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.5 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.4 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.2 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.1 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.9 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.8 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.6 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.5 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.3 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.2 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.0 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 0.9 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 0.7 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 0.6 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 0.4 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 0.3 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 0.1 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 0.0 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

[illegible]

表-6

					
実施例	R ⁴	R ⁶	実施例	R ⁴	R ⁶
9	NH ₂	H Cl	9-14		H
9-2		H	9-15		H
9-3		H	9-16		H
9-4		H	9-17		H
9-5		H	9-18		H
9-6		H	9-19		H
9-7		H	9-20		H
9-8		H	9-21		H
9-9		H	9-22		H
9-10		H	9-23		H
9-11		H	9-24		H
9-12		H	9-25		H
9-13		H	9-26		H

【表】

<div style="text-align: center;"> </div>							
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁶	実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁶
9-27		C1	H	9-39		C1	H
9-28		C1	H	9-40		C1	H
9-29		C1	H	9-41		C1	H
9-30		C1	H	9-42		C1	H
9-31		C1	H	9-43		C1	H
9-32		C1	H	9-44		C1	H
9-33		C1	H	9-45		C1	H
9-34		C1	H	9-46		C1	H
9-35		C1	H	9-47		C1	H
9-36		C1	H	9-48		C1	H
9-37		C1	H	9-49	OMe	H	C1
9-38		C1	H	-	-	-	-

ドル イル
オ
子ルノノ
ネ ト
和物 水
ナトリウ ム
チル ニ ル タ

[illegible]

3 1H 59 6

70ml 6g

10 a 3 2

2

13 6g 60 1

300g

11 8g

0147 c 2 4

3

10 b 7 2 3

2 3 1H 6

207g

00ml 2400ml 1N

660ml 30

82ml 70 8

1N pH3

121g

0148 d 3 4

2

10 c 2 4

3 121g

1 a

103g

0149 e 4 3 2

1H 3 2

10 f 3 4

2

10g 1 b

10 3g

0150 f 4 3 2 1H

3) 2

10 e 4 3

2 1H 3

2

1 40

g 7ml

0 54ml

0 54g 6

0 86g

0151 g 7 3 1H

3 8 1H 2 50 3 1H 3 8 7

(31)

と吸着し 残渣に 水と液を加え とし
酢酸ニチルで抽出した。有臭を飽和食塩水で洗後
無水酢酸ナトリウムで乾燥した。無水酢酸ナトリウムを別
後 溶液を減圧吸着し 表 化合物 を得た。

2001 89471
【 】 ヒド キ ン チル
60 ノ スルホネ ト
チル ニ ル タ
実施例 の で得られた ノ ノ 2 タ ス
10 ル ホ ル オ キ 3) チル 安息香 2 を用
実施例 の と同様の方法 に 1.6 g 表 化合物
1 4 150ml tert
【 300ml 1N ド キ ン チル 【
46ml イ ド ル 150 イル ノ チル ノ ノ
チル ニ ル タ スルホネ ト
実施例 の で得られた ノ ヒド キ
チル チル ニ ル タ スルホネ ト
を出発原料とし 実施例 の と同様の方
法 に 1.1 g 表 化合物 を得た。
【 】 ホル ル 【 イ
1 ド ル イル ノ チル ノ ノ チル
8 ニ ル タ スルホネ ト 2.9g
実施例 の で得られた ヒド キ ン チル
1 H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 2 26 3H s 6 77 1H s 7.7 1H s
d J 8 5Hz 7.2 2H s 7.2 2H s
m 7 41 7.2 2H s 7.9 2H s
20 H d 8 0Hz 8 17 2H s
9 88 1H s 8 17 2H s
1 32 市 液 と 水 と あ け 酢 酸 ニ チ ル で 抽 出 し た 。 有 臭 を 飽 和
015 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム 水 と 液 水 飽 和 食 塩 水 で 洗 後
7 無 水 炭 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 し た 。 無 水 炭 酸 ナ ト リ ウ ム を 別
3 後 溶 液 を 減 圧 吸 着 し 表 化 合 物 を 得 た 。
1 6 7 3 1H
【 3 8 ヒド キ ン チル
10g イル 90ml
2 2N 90ml 1
30 2 28 6ml
1 2g
70 5 5 6
N 30ml 90ml
1 9
7g 8
1 H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 2 34 3H s 3 94 4 06
2H m 4 30 4 41 2H m 6
98 1H d J 8 8Hz 7 09 7 2
3 2H m 7 48 1H d J 7 1H
z 7 68 1H d J 8 7Hz 8 0
1 1H d J 7 2Hz 8 22 1H
d J 2 6Hz 8 25 1H s 10
85 1H s 11 37 1H s
0153 11 2 11 8
11 11 2 11 8
8
0154 12
3 1H 3 8 7

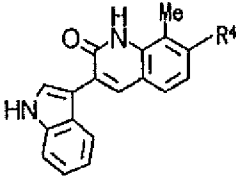
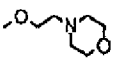


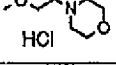


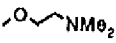


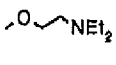
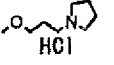

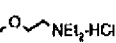


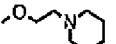
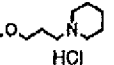

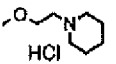
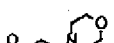

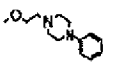
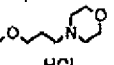



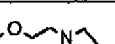


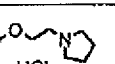

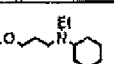
(32)

2001 89471

61
2 1 1H
2 7 2 3
1H 3 8 1H
2 26 5g 1 3
186ml
1 3g 32ml
115 7
530ml 2
25 3 10
g 8
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 1 58 1 82 4H m 2 6
4H 2 85 2H t J 5 8Hz
4 17 2H t J 5 8Hz 6 97 1
H d J 8 7Hz 7 05 7 25 2
H m 7 48 1H d J 7 3Hz
7 66 1H d J 8 6Hz 8 01 1
H d J 7 6Hz 8 12 8 30 2
H m 10 82 1H s 11 37 1 20
H s
0155 12 2
3 1H 3 8 7
2 1 1H
2 3 1H 3
8 7 2 1
1H 2 3g 15
720ml
4N 23 3ml 30
1
300ml 1
2 9g 8
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 1 82 2 16 4H m 2 36
3H s 3 05 3 26 2H m 3
56 3 74 4H m 4 36 4 53 2
H m 7 01 1H d J 8 8Hz
7 08 7 25 2H m 7 48 1H 40
d J 7 3Hz 7 72 1H d J 8
8Hz 8 02 1H d J 7 0Hz
8 23 1H d J 2 6Hz 8 27 1
H s 10 64 1H s 10 88 1
H s 11 40 1H s
0156 12 3
3 1H 3 8 7
2 4 1H
2

【実施例】
11 1H
1H 2
47ml
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 1 30 3H s 2 5 4H m 3 65 4H m 7 08 7 22 2H m 7 66 1H d J 8 7Hz 8 01 1H d J 7 5Hz 8 21 1H d J 2 6Hz 8 24 1H s 10 82 1H s 11 36 1H s
0157 12 4
3 1H 3 8 7
2 4 1H
12 3 3 1H 3
8 7 2 4
1H 2 19 0
g
20 7g
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 2 35 3H s 3 12 3 38
2H m 3 44 3 68 4H m 3
73 4 08 4H m 4 44 4 62 2
H m 7 01 1H d J 8 4Hz
7 08 7 23 2H m 7 44 7 53
1H m 7 72 1H d J 8 8Hz
z 8 02 1H d J 7 0Hz 8 2
3 1H d J 2 6Hz 8 27 1H
s 10 88 1H s 11 24 11 5
0 2H m
0158 12 5 12 51
10
11 12 12 2
12 5 12 38
1 12 42
12 42 11 12
12 43 12 46
1 11
11 12 12 2
12 47 12 51
8 10
0159
8

表-8

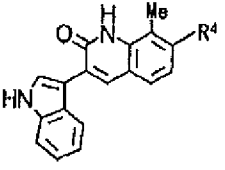
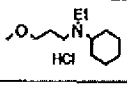
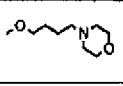
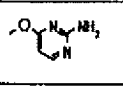
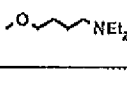
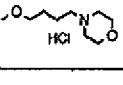
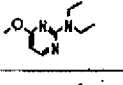
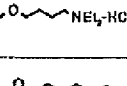
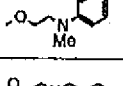
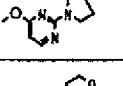
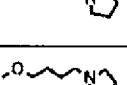
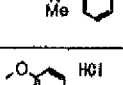

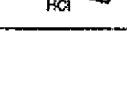

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
10	OH	12-3		12-14	
11		12-4		12-15	
11-2		12-5		12-16	
11-3		12-6		12-17	
11-4		12-7		12-18	
11-5		12-8		12-19	
11-6		12-9		12-20	
11-7		12-10		12-21	
11-8		12-11		12-22	
12		12-12		12-23	
12-2		12-13		12-24	

(表

表-9

[]

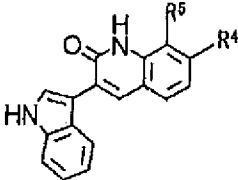
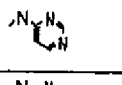
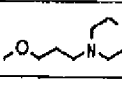
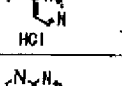
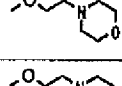
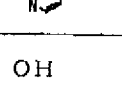
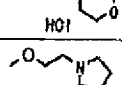
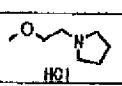
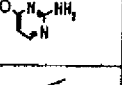
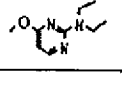
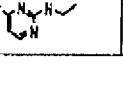
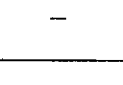

[表

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
12-25		12-30		12-35	
12-26		12-31		12-36	
12-27		12-32		12-37	
12-28		12-33		12-38	
12-29		12-34		—	—

0161

10

表-10

					
実施例	R ⁴	R ⁵	実施例	R ⁴	R ⁵
12-39		H	12-46		OMe
12-40		H	12-47		H
12-41		H	12-48		H
12-42	OH	OMe	12-49		H
12-43		OMe	12-50		H
12-44		OMe	12-51		H
12-45		OMe	—	—	—

0162

13

50 3 1H

3

8

7

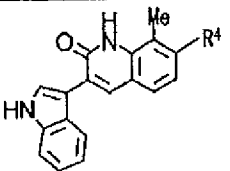
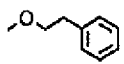
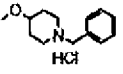

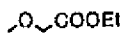

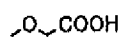
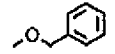

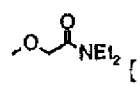
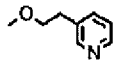


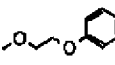
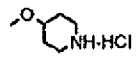
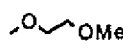
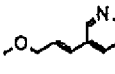
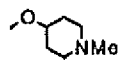
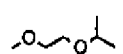
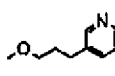

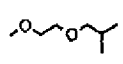
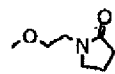
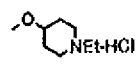
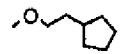
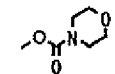
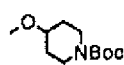
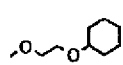
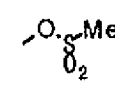
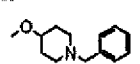
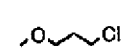
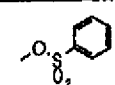
(35)

2001 89471

2 67 1H 2
10 7 3 1H
3 8 1H
2 0 07g 2m
1 0 14g
0 06ml
0 1ml
1 0 04g
11
1H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 2 23 3H s 3 08 2H
t J 6 5Hz 4 29 2H t J 6
5Hz 6 97 1H d J 8 8Hz
7 06 7 27 3H m 7 28 7 40
4H m 7 42 7 52 1H m 7
65 1H d J 8 7Hz 7 94 8 0
4 1H m 8 20 1H d J 2 5H

68
z 8 23 1H s 10 79 1H
s 11 36 1H s
0163 13 2 13 35
10 7 3 1H
3 8 1H
2 13
13 2 13 30 1
0 7 3 1H
3 8 1H 2
4
13 31 13 33 1 11
7 3 1H 3
1H 2
13 13 34
13 35 11 12
0164
11

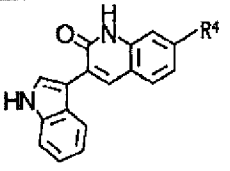
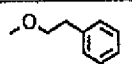
表-11

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
13		13-12		13-23	
13-2	OMe	13-13		13-24	
13-3	OE t	13-14		13-25	
13-4		13-15		13-26	
13-5		13-16		13-27	
13-6		13-17		13-28	
13-7		13-18		13-29	
13-8		13-19		13-30	
13-9		13-20		13-31	
13-10		13-21		13-32	
13-11		13-22		13-33	

【表】

(37)

表-12

			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴ チル
13-34		13-34	チル

0166 14 3 8 7
 1H 2 6 2 3
 a 7 3 2 10 1ml
 200ml 78
 6 3ml 30
 2 3 10g 200m
 1 16 9g 78 11ml
 4 200ml
 1 13 1g
 0167 b 7 6 2 3 30
 1H 2 3
 14 a 7 3
 6 2 3 1H
 2 6 5g 600ml
 11 3 7g 1
 1 3 0g 1
 5 1 2 1g
 0168 c 2 3 4
 14 b 7 6
 2 3 1H 2 3
 2 6g 10 e
 2 2g
 0169 d 2 3
 6 4
 14 c 2 3
 4 2 2g 50 4 14 8

1 a 0.92
 0170 2 8
 5 3 14 d
 14 6
 1 18
 0171 1 2 1H イドル 3
 14 e 2 1H
 6 5 2 1H
 14 f N 2 6
 5 2 1H
 3 0 7g
 1 d
 0 6g 13
 1 H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 2 55 3H s 7 13 7 27
 2H m 7 48 7 56 1H m 7
 66 1H d J 8 6Hz 7 94 1H
 40 d J 8 6Hz 8 09 8 18 1H
 m 8 44 2H s 11 41 1H
 s 11 61 1H s
 0173 14 2 14 8
 14 3 1H 3
 8 7 1H 2
 3 3 14
 2 14 2
 4 14 3
 5 14
 13

(38)

2001 89471

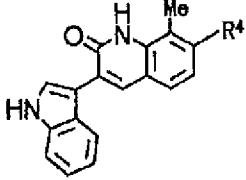
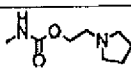

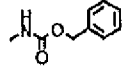
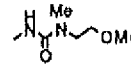
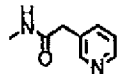
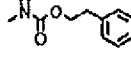
73

【 実施例 74
実施例と同様な方法で実施例
の化合物を合成した。また実施例
用実施例と同様な方法を行うことにより実施例
の化合物を合成した。更に実施例

化合物
表
【ま

0174

表-13

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
14	NO ₂	14-4		14-7	
14-2	NH ₂	14-5		14-8	
14-3		14-6		—	—

0175

14 9 14 28

4

14

14

14 9 14 1

18 14 28

6

14 16

14

3

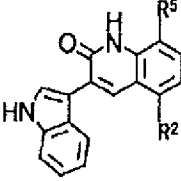
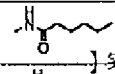
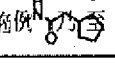
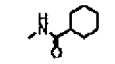
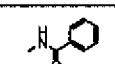
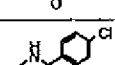
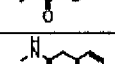
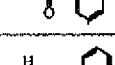
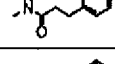
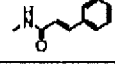

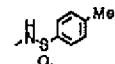
0176

14 17

14 17

14

表-14

					
実施例	R ²	R ⁵	実施例	R ²	R ⁵
14-9	OMe	Me	14-19		Me
14-10	SO ₂ Me	Me	14-20		Me
14-11	SO ₂ NEt ₂	Me	14-21		Me
14-12	F	Me	14-22		Me
14-13	CF ₃	Me	14-23		Me
14-14	CF ₃	Cl	14-24		Me
14-15	CF ₃	OMe	14-25		Me
14-16	NO ₂	Me	14-26		Me
14-17	NH ₂	Me	14-27		Me
14-18		Me	14-28		Me

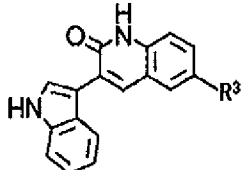
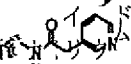
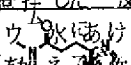
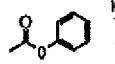
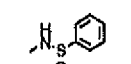

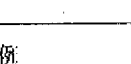

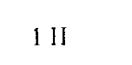


を
【
【

実施例 14-19 から実施例 14-28 の化合物は、実施例 14-9 から実施例 14-18 の化合物を用いて合成された。

0177 14 29 14 45
1 12
4 29 14 45

15
0178
15

表-15

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
14-29	OMe	14-35	NO ₂	14-41	
14-30	OH	14-36	NH ₂	14-42	
14-31	Cl	14-37		14-43	
14-32	COOMe	14-38		14-44	
14-33	COOH	14-39		14-45	
14-34	CH ₂ OH	14-40		14-46	

0.179 15
3 1H
1 2
2 3 1H
0.5g 1H
1.0g
210 1

3 2
4
2 3
3
0.07g

15 3 1H
2 1 2
0.03g
0.1ml
0.3ml

(0

16
1H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 6.98 1H t J 7.7Hz
7.11 1H t J 7.0Hz 7.24 1
H t J 7.0Hz 7.33 7.60 6
H m 11.30 1H s 12.02 1
H s 13.60 1H s
0.180 15 2
3 1H 3 2
1 2 4

0.2g 16
1H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 3.66 3H s 6.93 7.05
1H m 7.07 7.17 1H m 7
40 19.7 29 1H m 7.31 7.49 5
H m 7.50 7.62 1H m 11.3
3 1H s 12.10 1H s
0.181 15 3 15 4
15
15 3 15 4
16
0.182
16

R1C1=C(C(=O)Nc2ccccc2)C(c3ccccc3N(R2)c4ccccc44)C=C1

実施例	R ¹	R ²	実施例
15	COOH	H	15-3
15-2	COOMe	H	15-4

0 183 16
3 2 1 2 3
 1 H 1
a 1 H 3

1 H 3 3 g
50 ml 2 m
l p 0 16 g

4 5 g
0184 b 1 tert
1H 3 30

16 a 1H
3 1 5 g
15 ml tert
0 64 g 1
0 06 g tert
1 3 ml

6

10 1
1 4 g
0185 c 1 t e r t
1 H 3

16 b 1 H 3
0 5 g 5 ml
7 5 0 1 g
5

40

1
16 d tert 3
2)
1 H 1 0
1 g 1 c
0 0 6 g
0 1 8 8 f 3 2 1 2
3 1 H 1
16 e tert 3
2
50 H 1 0 8 5 g

82

s 13 02 1H s

0189 16 2 16 5

16 実効 8

16 2 16 チル イ ドル イル

17 キノリ オ

0190 チル イ ドル イル

17 前

イル ドル イル 前 の

チルホルムノ ド 溶液に水蒸気ナ

[illegible]

実施例	R ⁷	実施例	R ⁷	実施例
16	CH ₂ COOH	16-3	CH ₂ COOPh	16-1
16-2	CH ₂ COOMe	16-4	CH ₂ COOBn	16-2

【 3 】 1 9 g ヒ キ 17 イ ド
ル エイル ル ド 5 チル
5 g 例 の 3 g で ら れ た チル

b 0 1 9 4 d 2 1 n 1 H
3 N 2 5

H 17 c 2 1 n 1
3 N 2
5 3 g
10 h

0 1 9 5 e 3 1 n 1 H
3 7 1 H 2

H 17 d 2 1 n 1
3 N 2 5
2 3 g

l d

1 8 g 17

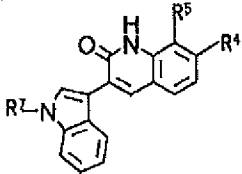

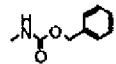
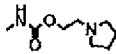

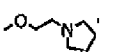
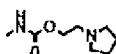
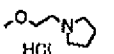



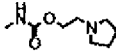
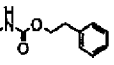
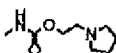
¹H NMR DMSO-d₆ 300 MHz δ
ppm 0 91 3H t J 7 3 Hz
1 21 1 40 2H m 1 70 1 87
2H m 4 29 2H t J 7 0 H
z 7 19 7 34 2H m 7 61 1
H d J 7 4 Hz 7 96 8 04 1

(43)

2001 89471

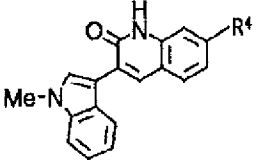
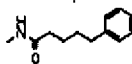

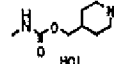
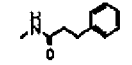
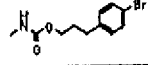
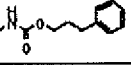
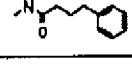
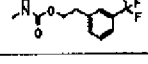
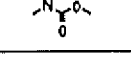
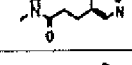
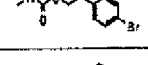
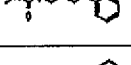
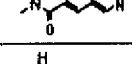
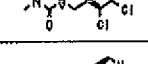
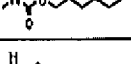
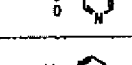
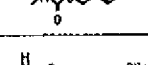
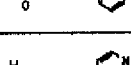
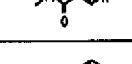
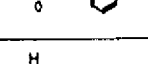
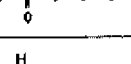
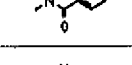
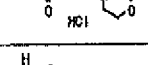
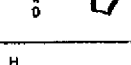
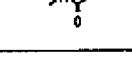
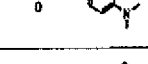
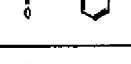
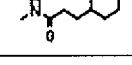
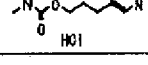
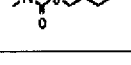
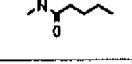
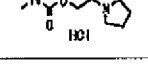
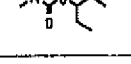
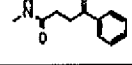
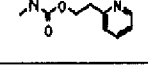
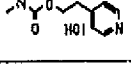
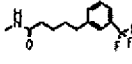
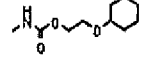
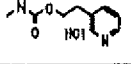
83
H m 8 11 1H d J 8 7Hz 7 7 8 17 11 17 13 14 17 2
8 14 8 23 2H m 8 49 1H 5 17 24
s 8 51 1H s 12 32 1H s 4 17 27 17
0196 17 2 17 103 40 17 24
17 17 9 17 5 17
15 17 16 17 23 17 26 41 17 82 1
17 17 9 17 23 17 83 17 84
3 1 17 84 4
7 2 17 10 17 24 12 12 2 13 17 8
17 2 17 10 9 10 5 17 103
17 6 17 12 18 20
17 2 17 6 17 1 0197
0 17 12 17 24 5 18
17 3 5 1

表-18

							
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁷	実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁷
17	NO ₂	H	n-Bu	17-14		Cl	i-Pr
17-2	NH ₂	H	n-Bu	17-15	H	H	Me
17-3		H	n-Bu	17-16	H	Me	Me
17-4		H	n-Bu	17-17	OMs	Me	Me
17-5		H	n-Bu	17-18	[OH]	Me	Me
17-6	NH ₂	Cl	n-Bu	17-19		Me	Me
17-7		Cl	n-Bu	17-20	 HCl	Me	Me
17-8		Cl	n-Bu	17-21	 NMe	Me	Me
17-9	NO ₂	H	i-Pr	17-22	 NMe-HCl	Me	Me
17-10	NH ₂	H	i-Pr	17-23	NO ₂	H	Me
17-11		H	i-Pr	17-24	NH ₂	H	Me
17-12	NH ₂	Cl	i-Pr	17-25		H	Me
17-13		Cl	i-Pr	17-26	H	Me	Et

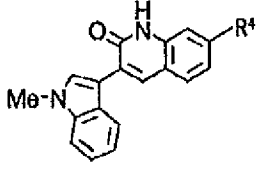
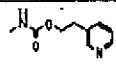
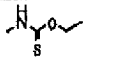
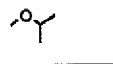
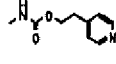
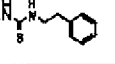
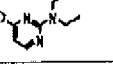
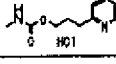
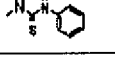
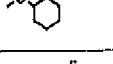
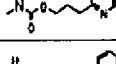
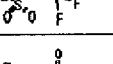
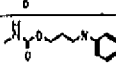
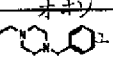
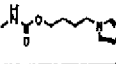
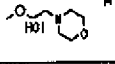

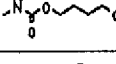

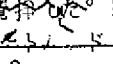
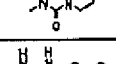
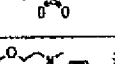
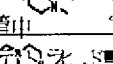
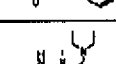
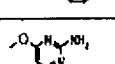
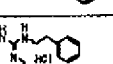
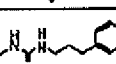
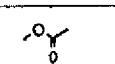
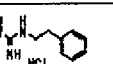
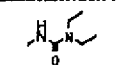
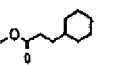
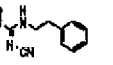
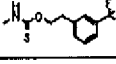
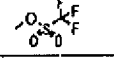
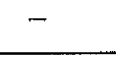
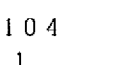

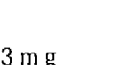
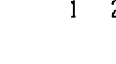

【表

表-19

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
17-27		17-40		17-53	
17-28		17-41		17-54	
17-29		17-42		17-55	
17-30		17-43		17-56	
17-31		17-44		17-57	
17-32		17-45		17-58	
17-33		17-46		17-59	
17-34		17-47		17-60	
17-35		17-48		17-61	
17-36		17-49		17-62	
17-37		17-50		17-63	
17-38		17-51		17-64	
17-39		17-52		17-65	

【表】

表-20

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
17-66		17-80		17-94	
17-67		17-81		17-95	
17-68		17-82		17-96	
17-69		17-83	OMe	17-97	
17-70		17-84	OH	17-98	
17-71		17-85		17-99	
17-72		17-86		17-100	
17-73		17-87		17-101	
17-74		17-88		17-102	
17-75		17-89		17-103	
17-76		17-90		17-104	
17-77		17-91		17-105	
17-78		17-92		17-106	
17-79		17-93		—	—

0200 17 104 20ml
 N N [3 1 1H 40 t 193mg
 3 2 1 2 100ml
 7] N
 a 17 81 400mg
 80ml 10ml 100 l
 3 t 256mg
 N N 20ml 4 3ml 4N
 2M 4 3ml
 4ml 100 50ml 50

(47)

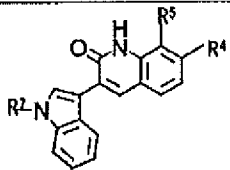

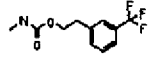
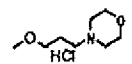
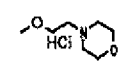
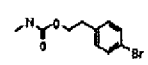
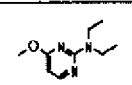
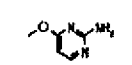
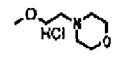
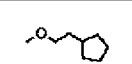
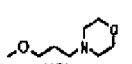
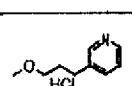
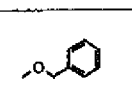
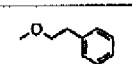
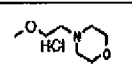
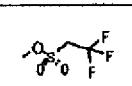
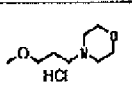
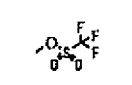
2001 89471

91

92

		80m	H s	12 08	1H s	
g	20		0201		17 105 17 106	
1H NMR	DMSO d6 300MHz	1		17 104		17
11	3H t J 6 5Hz	2 90 2H	105 17 106			
t	J 6 7Hz	3 14 3 38 2H	20			
m	3 48 3 67 2H m	3 88 3	0202		17 107 17 130	
H s	6 77 6 88 1H m	7 11		1 2 3 4 5 12 12 2 13		
1H s	7 16 7 42 7H m	7			17 107 17 130	
54	1H d J 7 9Hz	7 84 1H			21	
d	J 8 5Hz	7 90 8 14 3H	10	0203		
m	8 29 8 39 2H m	9 66 1		21		

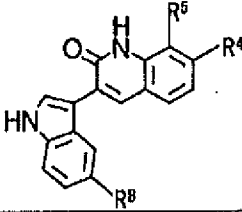
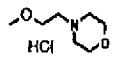
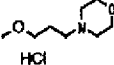
表-21

							
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁷	実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁷
17-107	OH	OMe	Me	17-119	NO ₂	H	Et
17-108		OMe	Me	17-120		H	Et
17-109		OMe	Me	17-121	NH ₂	H	Et
17-110		OMe	Me	17-122		H	Et
17-111		OMe	Me	17-123	OMe 【 】 実施例	H	Et
17-112		OMe	Me	17-124	実施例 O 印化合物を付した。	は同一様にして実施例の化合物を表す。 【 】 実施例	
17-113	OMe	OMe	Me	17-125		H	Et
17-114		OMe	Me	17-126		H	Et
17-115		OMe	Me	17-127		OMe	Et
17-116		OMe	Me	17-128		OMe	Et
17-117		OMe	Me	17-129		OMe	Et
17-118		OMe	Me	17-130	OH	OMe	Et

0204 18 18 6
1 10 12 2
18 6

18 0205
22 22

表-22

							
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁸	実施例	表 R ⁴ 照	R ⁶	R ⁸
18	H	H	Br	18-4		Me	OMe
18-2	H	H	OMe	18-5		Me	OMe
18-3	H	H	NO ₂	18-6	OH	Me	OMe

0206 19 20 8 6Hz 7 04 7 20 2H m
 3 1H 3 7 7 40 7 51 2H m 7 94 1H
 1H 2 d J 7 5Hz 8 06 1H s 8 1
 3 7 3 1H 0 1H d J 2 6Hz 11 24 1H
 3 1H 2 0 15 s 11 40 1H s
 g 50ml 10 0207 19 2 19 4
 0 05g 19 3 1H 3
 7 1H 2
 4 19 5
 10 1 19 14 3
 0 01 0 02g 30 19 3 19
 23 6 19 4 23
¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 1 18 6H d J 6 3Hz
 3 45 3 63 1H m 6 10 1H 0208
 s 6 39 1H s 6 51 1H d J 23

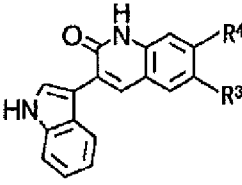


(実施例


イ ドル イル チル
 エノリ オ ノチル ニ
 ル イ ドル イル ノメト
 ド イ ドル 98
 ク ■ タ 2001 89471 の
 感液にオゾリルクリ

(50)

97

表-23

<div style="text-align: center;">  </div>			
実施例	R ³	R ⁴	実施例
19	H		19-3
19-2	H		19-4

液を調製した。の ク ■ タ
 を加え 次 先
 液を下した。室下時
 し 残 液をニナルに水
 液 飽和炭素ナトリウム水溶液
 後 無 水ナトリウムで乾燥した。前液をナトリウムを
 別 1H 液を圧力下で残さ リカケルカ ラムク
 ■ トグライ グ ■ ホル 酸ニナル
 で 製し 表化合物
 []
 チル エノリ
 オ

0209 20 021 21
 3 1H 3 4 1 3 1H 3 1H
 H 2 a N 2 1H タノ ル 2 ナトリウム トキド
 2 1H 3 20 a 2 を加え 室下時 攪拌した。不物を
 取し タノ ル 洗浄 乾燥し 表化合物
 1H 3 2 63g 1H 2 63g
 25ml 2 1 24g
 1 45ml N N 20 a
 2 2 0 93g
 2 1 12 0212 b 3 1H 3
 g 25ml 4 1H 2
 5 5ml 21 a 2 2 1H
 3 3 3
 2N 30 0 1g 3ml
 1 8ml 0 5M
 1N 1 5
 10
 1 1 46g 3
 0210 b 3 1H 2
 4 1H 2
 20 a N 2
 2 1H 3
 0 1g 1ml 40
 1ml 0
 03g 12 0 0
 8g 24
¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 2 35 3H s 6 92 7 03
 1H m 7 06 7 15 1H m 7
 16 7 25 2H m 7 30 7 54 4
 H m 7 78 1H d J 7 3Hz 1
 1 29 1H s 11 69 1H s 50

【 系阻害薬 】

「 阻害薬 」 受容体キナゼドイを用いた

阻害薬

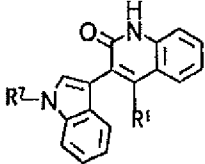
「 阻害薬 」

受容体キナゼドイ

(51)

99

表-24

<div style="text-align: center;">  </div>			
実施例	R ¹	R ²	実施例
20	Me	H	21-2
21	OH	H	—

0215
1 PDGF
PDGF 0.5 μg 20
50mM HEPES pH7.4 3mM Mn
Cl₂ 45 4 μl
DMSO 0.5 μl
10
1 μCi 67 nM
γ³²P ATP 4 μl
10
50mM ATP 1 μl SD
S(Sodium Dodecyl Sulfate)
6 SDS 40 0.5mg 30
ml 30 2
10 μl 37
10
35 μl 4 20
30mA 85
7 5 5
BAS2000
50 I C₅₀
19 30
0216 2
RPMI 1640 20
FBS 100 μ ml
100 μg ml 2
10³ 96 37 2
0.5 RPMI RPMI
1640 0.5 FBS 100 μ ml 50

100 μg ml
10 ng ml
5 RPMI
H 0.5 RPMI
EDTA
GF B
50 μl
3 H
50
IC₅₀
19 30
0217 3
640 10 FBS 100 μ ml
00 μg ml
type I 96
0⁺
2 0.5 RPMI
11640 0.5 FBS 100 μ ml
100 μg ml 2
0.5 RPMI
DM
SO 0.5 RPMI
10 ng ml PDGF B

0 5 RPMI 101
³H 0 25 μCi
 0 5 RPMI 24

EDTA 5
 GF B
 50 μl
³H

³H 50 10
 IC₅₀
 19 30
 0218 4

1 10⁵ 24
 0 5 2
 RPMI 37 2
 DMSO DMSO
 0 01 0 1 1 μM 200
 μl 0 5 RPMI 37 1 5 20
 500ng ml
 PDGF BB 0 5 RPMI 2
 0 μl 50ng ml 15
 60 μ

(52)

に交換して 7℃ 日に培養した。 日に
 計増を 吸引除去し または にご清した
 被換化合物 の % を加え 7℃で 時々
 の細胞を シベトした。そこ 89471
 DMSO 102 を含む % を分
 1 2 SDS 加え 最終濃度 0.12M Tris
 is 0 43 シベトした。 計増を除去した
 004 0 2M
 20 μl 7 5
 30mA 1
 PVDF polyvinylidene
 difluoride 37V
 1 5 5 2
 0 05 Tween20 TBS Tri
 s Buffered Saline 20mM Tri
 s 150mM NaCl pH7 5 10
 3 HRP
 30 TBS Tween2
 0 10 3
 I X
 100
 25
 36
 0219
 25

表 2 5

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
1	0.03	0.2	0.3	0.2
1-2	0.1	2	—	—
1-3	0.4	1	—	—
1-4	0.1	0.3	0.6	—
1-5	0.01	0.1	0.2	—
1-6	0.1	0.5	—	—
1-7	0.2	2	—	—
1-8	0.02	0.2	—	—
1-9	0.04	0.4	—	—
1-10	0.1	—	1	—
1-12	0.1	—	0.7	—
2	0.5	—	0.4	—
3	0.06	—	1	—
4	0.4	0.9	—	—
4-2	0.3	5	—	—
4-3	0.05	—	—	—
4-4	0.1	—	—	—
4-5	0.07	0.4	—	—
4-6	0.2	0.4	—	—
4-7	0.1	—	0.1	0.01
4-8	—	—	0.4	—
4-9	0.1	0.4	0.3	—
4-10	0.07	0.4	0.2	—
4-11	0.05	0.4	—	—
4-12	0.06	0.4	—	—

【表

表 26

薬理試験 (試験例 1 ~ 4)

実施例	Kinase 阻害	平滑筋細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	酸化 阻害 IC50(μ M)
4-13	0.1	3	—	—
4-20	0.08	1	—	—
4-21	0.1	2	—	—
4-22	0.3	2	—	—
5	0.04	0.2	0.1	0.2
5-2	0.6	—	—	—
5-3	0.03	0.1	—	—
5-4	—	—	—	—
5-5	0.03	0.3	0.04	—
5-6	0.08	0.2	0.2	—
5-7	0.05	—	0.2	0.05
5-8	0.02	—	0.1	0.2
5-9	0.02	—	0.1	0.2
5-10	—	—	0.2	—
5-11	—	—	0.2	—
5-12	—	—	0.09	—
5-13	—	—	0.1	—
5-14	0.02	—	0.1	0.02
5-15	0.03	—	0.2	0.5
5-16	—	—	0.2	0.2
5-17	0.02	—	0.1	0.01
5-24	0.06	—	0.2	0.01
5-25	—	—	0.2	—
5-26	—	—	0.2	0.3

【表

表 27

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マシキチン細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒ平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
5-27	—	—	0.09	0.2
5-28	0.1	—	0.1	0.2
5-29	—	—	0.2	0.3
5-30	—	—	0.2	—
5-31	0.01	—	0.2	—
5-32	—	—	0.07	—
5-33	—	—	0.3	—
5-34	—	—	0.09	—
5-35	—	—	0.2	—
5-36	—	—	0.3	—
5-37	0.08	—	0.2	0.2
5-38	—	—	0.07	—
5-39	—	—	0.03	0.1
5-40	0.1	0.3	—	—
5-41	—	—	0.3	0.6
5-42	—	—	0.5	—
5-43	—	—	>10	—
5-44	—	—	0.09	0.2
5-45	—	—	1	—
5-46	—	—	0.3	0.5
5-47	0.1	—	0.3	0.8
5-48	—	—	0.3	0.9
5-49	0.1	—	0.3	0.3
5-50	—	—	2	—
5-51	—	—	—	—

【表】

表 28

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マシキ・G細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒ平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
5-53	0.1	0.3	0.1	1
5-54	0.07	—	0.5	—
5-55	—	—	0.06	0.2
5-57	0.1	—	—	—
5-58	0.1	—	—	—
5-59	0.1	—	6	—
5-61	0.01	—	0.5	—
6	0.1	0.8	—	—
7	0.3	—	—	—
8	0.05	—	0.5	—
8-2	0.08	—	1	—
8-3	>10	—	—	—
8-4	0.6	—	—	—
8-5	0.3	2	—	—
8-6	0.5	3	—	—
8-7	0.2	—	0.4	—
8-8	0.09	0.6	—	—
8-9	0.1	2	—	—
8-10	0.06	—	—	—
8-11	0.04	2	—	—
9	0.02	0.8	—	—
9-2	0.03	0.7	—	—
9-3	0.006	0.8	—	—
9-4	0.01	5	—	—

【表

表 29

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マダカス細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒ平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
9-5	0.02	0.5	—	—
9-6	0.06	0.8	—	—
9-7	0.03	0.7	—	—
9-8	0.05	—	—	—
9-9	0.01	0.8	—	—
9-10	0.02	2	—	—
9-11	0.06	—	—	—
9-12	0.03	—	—	—
9-13	0.007	—	—	—
9-14	0.06	—	—	—
9-15	0.03	—	—	—
9-16	0.01	3	—	—
9-17	0.04	—	—	—
9-18	0.008	0.4	—	—
9-19	0.02	0.9	—	—
9-20	0.008	0.5	0.3	0.2
9-21	0.09	6	—	—
9-22	0.07	0.3	0.2	—
9-23	0.1	3	—	—
9-24	0.04	—	—	—
9-25	0.01	2	—	—
9-26	0.01	2	—	—
9-27	0.05	2	—	—
9-28	0.07	2	—	—
9-29	0.02	0.7	—	—

【表】

表 30

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
9-30	0.03	2	—	—
9-31	0.03	0.3	0.2	0.1
9-32	0.006	0.3	—	—
9-33	0.03	7	—	—
9-34	0.06	1	—	—
9-35	0.01	0.4	—	—
9-36	0.03	0.6	—	—
9-38	0.02	0.4	—	—
9-39	0.02	0.4	0.2	—
9-40	0.03	0.4	0.3	—
9-41	0.01	0.7	—	0.2
9-42	0.006	0.5	0.3	—
9-43	0.009	0.3	0.2	—
9-44	0.004	2	—	—
9-45	0.04	0.3	0.3	—
9-46	0.04	0.3	0.4	—
9-47	0.01	0.4	0.5	—
10	0.003	0.8	—	—
11	—	—	—	—
12	0.003	—	0.05	0.04
12-2	—	—	0.05	0.07
12-3	0.01	—	0.2	0.06
12-4	—	—	0.1	1
12-5	0.01	—	0.09	0.1
12-6	—	—	0.06	0.2

【表】

表 3 1

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マウス細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒト平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
12-7	—	—	—	—
12-8	0.01	—	0.2	0.02
12-9	—	—	0.1	0.06
12-13	0.01	—	0.2	0.2
12-14	—	—	0.1	0.4
12-15	—	—	0.2	—
12-16	—	—	—	—
12-17	—	—	0.09	0.09
12-18	—	—	—	—
12-19	—	—	0.1	—
12-20	—	—	—	—
12-21	—	—	0.1	—
12-24	—	—	—	—
12-25	—	—	0.3	—
12-26	—	—	—	—
12-27	—	—	0.08	—
12-28	—	—	—	—
12-29	—	—	0.3	—
12-30	—	—	—	—
12-31	—	—	0.1	—
12-32	0.03	—	1	—
12-33	0.01	—	0.5	—
13	0.04	—	2	—
13-2	—	—	>10	—
13-3	0.1	—	—	—

(表

表 3 2

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
13-4	—	—	0.5	—
13-5	—	—	0.4	—
13-6	—	—	0.07	—
13-7	0.01	—	0.08	0.08
13-8	—	—	0.04	0.2
13-9	—	—	0.1	0.2
13-10	—	—	0.3	—
13-11	—	—	0.4	—
13-12	—	—	0.3	—
13-13	—	—	8	—
13-14	—	—	3	—
13-15	—	—	0.3	0.2
13-16	—	—	0.2	—
13-17	0.01	—	0.3	0.1
13-18	—	—	>10	—
13-19	—	—	>10	—
13-20	0.04	—	—	—
13-21	—	—	>10	—
13-22	—	—	>10	—
13-23	0.04	—	—	—
13-24	0.02	—	0.5	—
13-25	0.02	—	—	—
13-26	0.02	—	0.4	0.1
13-27	0.03	—	2	—
13-28	0.02	—	—	—

【表】

表 3 3

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マリンガム細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒト平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
13-29	0.01	—	2	—
13-30	0.01	—	0.1	0.05
13-31	0.04	—	2	—
13-32	0.02	—	0.3	0.1
13-33	0.1	—	0.5	—
14	0.02	—	—	—
14-2	0.009	0.9	—	—
14-3	0.01	0.2	—	0.3
14-4	0.009	0.3	—	0.2
14-5	0.05	0.3	—	0.2
14-6	0.02	0.4	—	0.7
14-7	0.008	0.3	+	0.2
14-8	0.03	0.3	—	0.2
14-9	—	—	0.3	—
14-10	0.03	—	0.04	—
14-11	—	—	0.1	—
14-12	0.02	0.5	—	0.2
14-13	0.01	5	—	9
14-14	0.3	—	—	—
14-15	0.02	0.6	—	—
14-16	0.008	—	—	—
14-17	0.05	—	—	—
14-18	—	5	—	—
14-19	—	10	—	—
14-20	—	4	—	—

【表

表 34

薬理試験 (試験例 1 ~ 4)

実施例	Kinase 阻害	マウス細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒト平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
14-21	> 1	—	—	—
14-22	> 1	—	—	—
14-23	—	8	—	—
14-24	1	—	—	—
14-25	—	10	—	—
14-26	—	10	—	—
14-27	0.1	3	—	—
14-28	—	0.6	—	—
14-29	0.2	—	3	—
14-31	0.1	—	2	—
14-32	0.6	—	—	—
14-33	1	—	—	—
14-34	0.1	—	—	—
14-35	> 10	—	—	—
14-36	0.08	—	0.7	—
14-37	—	—	1	—
14-38	2	—	—	—
14-39	0.4	—	0.5	—
14-40	0.3	—	0.3	—
14-41	0.09	—	1	—
14-42	0.06	—	9	—
14-43	0.3	—	0.6	—
14-44	0.5	—	1	—
15	> 10	—	—	—
15-2	> 10	—	—	—

【表

表 3 5

薬理試験 (試験例 1 - 4)

実施例	Kinase 阻害	平滑筋細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
15-3	>10	—	—	—
15-4	>10	—	—	—
16	6	—	—	—
16-2	5	—	1	—
16-3	—	—	1	—
16-4	—	—	0.4	—
16-5	—	—	2	—
17	—	—	2	—
17-2	—	—	2	—
17-3	0.06	—	3	—
17-4	—	—	0.8	—
17-5	—	—	0.03	—
17-6	—	—	0.6	—
17-7	—	—	1	—
17-8	>1	—	—	—
17-9	—	—	0.6	—
17-10	—	—	3	—
17-11	—	—	0.9	—
17-12	—	—	0.8	—
17-13	—	—	1	—
17-14	—	—	2	—
17-15	0.2	—	2	—
17-16	0.1	—	—	—
17-17	—	—	>10	—
17-18	—	—	2	—

【表

表 36

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マンギウム細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒ平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	リ酸化 阻害 IC50(μ M)
17-19	—	—	0.3	—
17-20	—	—	0.2	—
17-21	—	—	>1	—
17-22	—	—	>1	—
17-23	—	—	0.1	—
17-24	—	—	0.1	—
17-25	—	—	0.1	—
17-26	0.1	—	0.1	—
18	3	—	—	—
18-2	0.6	—	—	—
18-3	0.5	—	—	—
19	0.06	0.8	—	—
19-2	>10	—	—	—
19-3	—	0.4	—	—
19-4	0.1	—	0.3	—
20	—	4	—	—
21	>1	—	—	—
21-2	—	4	—	—

0231 5

SD 350 450g

0 21 00

1 3 9 00 15 0

21

1 cm 2

3

OG

Elastica van Gieson

5

37

40 0232

37

ラットエアドライモデル試験

	新生内臓／中臓	阻害率
	%	%
Vehicle	32.8	発見者 七山 敬一 大阪府大阪市東区番 号 日 本 たば こ 産 業 株 式 有 限 公 司 医 薬 研 究 所 内
10mg/kg	5.5	83

0233

PDGF

(51)Int.Cl.⁷

A61P 9/10

101

13/12

43/00

111

C07D 401/14

405/14

409/14

F I

A61P 9/10

101

13/12

43/00

111

C07D 401/14

405/14

409/14

(72)

1 1

F (

4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC14

CC29 CC75 CC92 DD06 DD14

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC42

BC50 BC73 GA02 GA04 GA07

GA08 GA09 MA01 MA04 NA14

ZA45 ZA54 ZA81 ZC03